

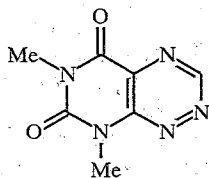
А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, С. В. Швидченко

ПУРИНЫ, ПИРИМИДИНЫ И КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ НА ИХ ОСНОВЕ

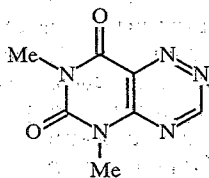
13*. ТРАНСФОРМАЦИЯ ФЕРВЕНУЛИН-1-ОКСИДА В 8-АЛКИЛАМИНОТЕОФИЛЛИНЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ АЛКИЛАМИНОВ

Фервентулин-1-оксид реагирует со вторичными алкиламинами с разрушением триазинового кольца и образованием 8-алкиламинотеофиллинов. Конечным продуктом взаимодействия фервентулин-1-оксида с первичными аминами и жидким аммиаком является 1,3-диметил-5-имино-6-гидроксиминоурацил.

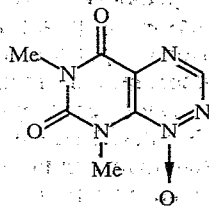
Известно несколько типов взаимодействия антибиотика фервентулина I, его изомера II и их производных с нуклеофилами: а) разрушение урацильного [2, 3] либо триазинового кольца [4, 5]; б) нуклеофильное присоединение по атомам С(4а) и С(8а) [6]; в) замещение атома водорода [3] и других атомов и групп [7, 8]. На примере фервентулин-1-оксида (III) мы обнаружили еще один, смешанный, тип взаимодействия, включающий присоединение нуклеофила по связи С(3)—N с последующей трансформацией триазинового цикла в имидазольный.



I



II



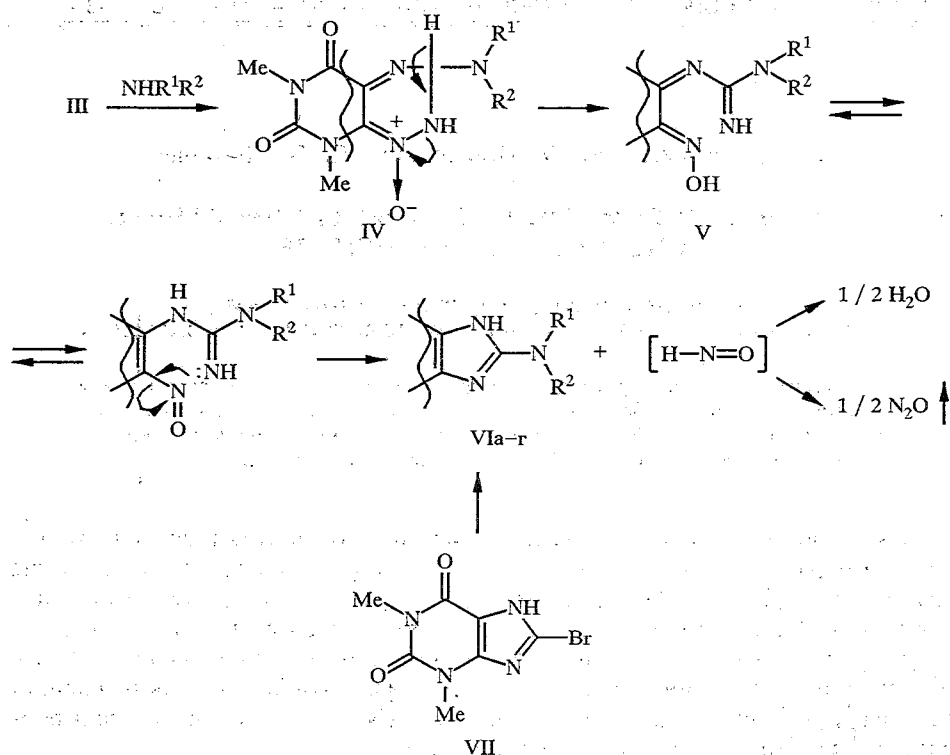
III

При действии на соединение III избытка вторичных алкиламинов при $-70...+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (в зависимости от температуры кипения амина) неожиданно были выделены 8-алкиламинотеофиллины VI с выходом 7...20%. Реакция сопровождалась разогреванием, выделением пузырьков газа и заканчивалась в течение 2...3 мин (2 ч для диметиламина).

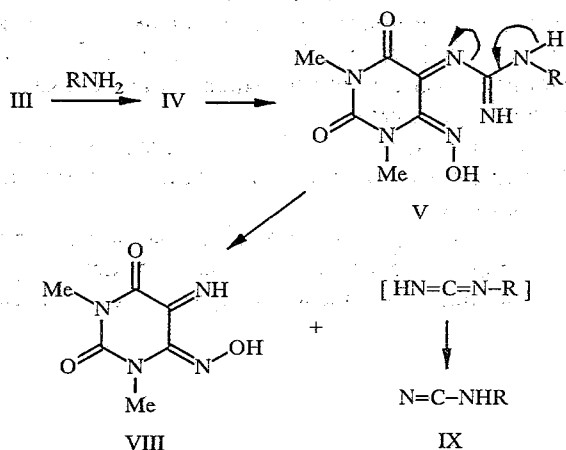
Структура полученных соединений VI была установлена с помощью спектральных методов (таблица) и встречного синтеза из 8-бромтеофиллина (VII) и соответствующих аминов.

Механизм трансформации N-оксида III в 8-алкиламинотеофиллины VI включает, по-видимому, стадию образования ковалентного аддукта IV, раскрытие триазинового кольца и последующую рециклизацию интермедиатов V:

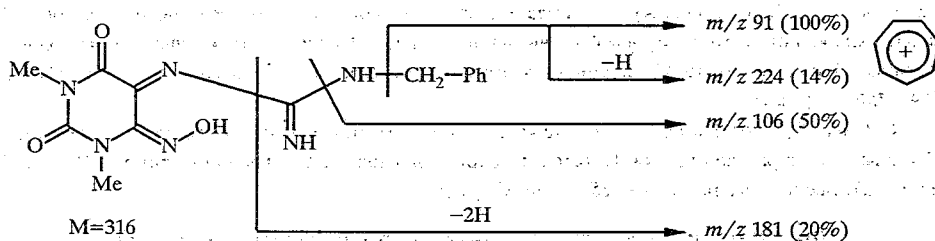
* Сообщение 12 см. [1].



Попытки увеличить выход соединений VI, как и обнаружить другие продукты реакции путем варьирования температуры, времени выдержки, использования в качестве растворителя ацетона не увенчались успехом. По-видимому, превращение фервенулин-1-оксида в 8-алкиламинотеофиллины сопровождается процессами его более глубокой деструкции. Об этом косвенно свидетельствует результат, полученный нами при изучении реакции N-оксида III с первичными аминами и жидким аммиаком. Продукты этого взаимодействия нестабильны и разлагаются уже в ходе перекристаллизации, при этом появляется сильный запах, напоминающий изонитрил. Предположительно, они представляют собой урацилы V, содержащие две лабильные группировки — гуанидиновую и оксиминную — и разрушающиеся при нагревании с образованием соединения VIII и цианаминов IX:



В пользу такого предположения свидетельствует наличие в ИК спектрах сырых продуктов реакции N-оксида III с жидким аммиаком и первичными аминами двух полос поглощения, характерных для связи N—H (ν 3150...3170 и 3350...3370 см^{-1}), а также присутствие в спектрах ПМР сигналов протонов алкиламиногрупп. В масс-спектрах (ЭУ) этих продуктов нет пиков молекулярных ионов, но регистрируются сигналы осколочных ионов, основные из которых применительно к аддукту с бензиламином можно объяснить следующей схемой фрагментации:



В ИК спектре соединения VIII, полученного в результате нагревания первичных продуктов реакции, имеются две полосы поглощения групп C=O, что говорит о сохранении урацильного кольца, а также широкий сигнал ассоциированной связи N—H в области 3100...3500 см^{-1} . В спектре ПМР этого вещества в ДМСО- D_6 присутствуют только два синглета N-метильных групп и широкий мультиплет при δ 4...5,5 м. д. Спектр ЯМР ^{13}C свидетельствует о наличии шести углеродных атомов в составе молекулы VIII, причем четыре из них не имеют в своем окружении протонов (δ 123,33, 148,65, 150,91, 156,04), а два остальных — атомы углерода метильных групп (δ 27,93 и 30,65 м. д.).

Таким образом, введение N-оксидной группы в гетеросистему фервенулина приводит к резкому увеличению и усложнению реакционной способности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборах XL-100 Varian (рабочая частота 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС, соединения III, VI_b, r), Bruker WH (90 МГц, ТМС, соединения VI_a, б), Unity-300 (300 МГц, соединение VIII). Спектр ЯМР ^{13}C снят на приборе Unity-300 (300 МГц). Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-311 А прямым вводом образца в ионный источник (ускоряющее напряжение 70 эВ, ток эмиссии катода 1,0 мА). Точки плавления определялись на приборе ПТП в запаянном капилляре. Для хроматографирования использовался Al_2O_3 IV ст. акт. по Брокману.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Данные элементного анализа на С, Н, N полученных соединений соответствуют вычисленным.

Фервенулин-1-оксид (III, $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$). Синтез соединения III описан в работе [9]. В приведенной ниже методике изменен температурный и временной режимы реакции, что способствовало увеличению выхода целевого продукта.

Смесь 4 г (20 ммоль) фервенулина, 4 мл трифторуксусной кислоты и 2,4 мл 85% перекиси водорода перемешивают 6 ч при 50 °С. В процессе нагревания периодически добавляют еще 1,4 мл 85% H_2O_2 . Затем реакционную смесь выливают в фарфоровую чашку и упаривают на воздухе. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 3 г (72%). Лимонно-желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 165...166 °С, что соответствует данным [9].

8-Диметиламинотеофиллин (VI_a, $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$). А. Суспензию 0,4 г (2 ммоль) соединения III в 50 мл диметиламина перемешивают 2 ч при -70 °С. Затем реакционную смесь упаривают досуха. Остаток обрабатывают 3...5 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом и

эфиром. Перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 30 мг (7%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 319...321 °C (разл.), по данным [10], 321...323 °C (разл.).

Б. Смесь 0,2 г (0,7 ммоль) 8-бромтеофиллина, 1 мл диметиламина и 2 мл диметилформамида кипятят 1 ч. По охлаждении выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством горячей воды, раствором аммиака, водой и сушат на воздухе. Выход 0,13 г (76%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 321...323 °C (из ледяной уксусной кислоты, разл.).

Образцы соединений, полученных по методу А и Б, имеют идентичные ИК спектры и не дают депрессии $T_{пл}$ их пробы смешения.

8-Диэтиламинотеофиллин (VIб, $C_{11}H_{17}N_5O_2$). А. Смесь 0,4 г (2 ммоль) соединения III и 29 мл диэтиламина осторожно нагревают до 40 °C. Образующийся при этом оранжевый раствор выливают в фарфоровую чашку и упаривают досуха. Вязкий остаток обрабатывают 5 мл горячей воды, охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 45 мг (9%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 253...255 °C (разл.), по данным [11], 254...256 °C (разл.).

Б. Смесь 0,1 г (0,4 ммоль) 8-бромтеофиллина и 5 мл диэтиламина кипятят 3 ч. Упаривают образовавшийся раствор досуха. Остаток перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 60 мг (63%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 254...256 °C (разл.).

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1}	Спектр ПМР (DMCO-D ₆)*, δ , м. д.	Спектр ЯМР ¹³ C (DMCO-D ₆), δ , м. д.	Масс-спектр ⁺ 2, m/z (%), а. е. м.
III	1670, 1703 (C=O), 3100 (C—H аром.)	3,22 (3H, с, N(8)—CH ₃), 3,30 (3H, с, N(6)—CH ₃), 9,10 (1H, с, 3-H)	—	209 (65) M ⁺ , 181 (55) [M - N—CH ₂] ⁺ , 178 (13), 165 (37) [M - N ₂ O] ⁺ , 152 (12), 142 (24), 137 (50) [M - N ₂ O—NCH ₂] ⁺ , 136 (20); 124 (31), 123 (17)
VIа	1657, 1705 (C=O), 3186 (N—H), 2900...3400 (acc. NH)	3,20 (6H, с, 2N—CH ₃), 3,43 (6H, с, 2N—CH ₃), 11,30 (с, NH)	—	—
VIб	1665, 1703 (C=O), 3161 (N—H), 2900...3400 (acc. NH)	1,13 (6H, м, $J = 7,5$ Гц, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 3,19 (3H, с, N(3)—CH ₃), 3,35 (3H, с, N(1)—CH ₃), 3,38 (4H, кв, $J = 7,5$ Гц, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 11,34 (с, NH)	—	—
VIв	1665, 1700 (C=O), 3147 (N—H), 2900...3400 (acc. NH)	2,04 (6H, псевдосинглет, β - и γ -CH ₂ пиперидино), 3,36 (3H, с, N(3)—CH ₃), 3,66 (3H, с, N(1)—CH ₃), 3,68 (4H, м, α -CH ₂ пиперидино), 11,56 (с, NH)	—	263 (67) M ⁺ , 262 (12) [M - 1] ⁺ , 234 (14) [M - NCH ₃] ⁺ , 208 (12), 207 (12), 111 (14)
VIг	1660, 1701 (C=O), 3122 (N—H), 2900...3400 (acc. NH)	3,33 (3H, с, N(3)—CH ₃), 3,60 (3H, с, N(1)—CH ₃), 3,78 (8H, псевдосинглет, морфолино), 11,60 (с, NH)	—	—
VIII	1665, 1707 (C=O), 2900...3400 (acc. NH)	3,21 (3H, с, N(1)—CH ₃), 3,42 (3H, с, N(3)—CH ₃), 3,5...5,5 (широкий мультиплет, NH и OH)	27,93 (1-CH ₃), 30,65 (3-CH ₃), 123,33 (5-C), 148,65 (6-C), 150,91 (2-C), 156,04 (4-C)	—

* Спектры соединений VIв, г сняты в CDCl₃.
⁺2 Пики с $m/z < 100$ и $I < 10\%$ опущены.

Образцы соединений, полученных по методу А и Б, имеют идентичные ИК спектры и не дают депрессии $T_{пл}$ их пробы смешения.

В. Смесь 0,2 г (1 ммоль) соединения III, 33 мл ацетона и 5 мл диэтиламина выдерживают 22 ч при 20 °С. Образовавшийся оранжевый раствор упаривают досуха. Остаток растворяют в 10 мл хлороформа и пропускают через колонку с Al_2O_3 , элюируют хлороформом. Отбирают светло-желтую фракцию с R_f 0,3. Выход 40 мг (16%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 256 °С (из водного этанола, разл.). Нет депрессии $T_{пл}$ пробы смешения с образцом, полученным по методу А.

8-Пиперидинотеофиллин (VIb; $C_{12}H_{17}N_5O_2$). А. В фарфоровой чашке смешивают 0,1 г (0,5 ммоль) соединения III и 2 мл пиперидина. Образовавшийся ярко-желтый раствор быстро упаривают на воздухе. Остаток растворяют в 10 мл хлороформа и пропускают через колонку с Al_2O_3 , элюируют хлороформом. Отбирают светло-желтую фракцию с R_f 0,5. Выход 25 мг (20%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 295...296 °С (из водного этанола, разл.).

Б. Смесь 0,2 г (0,7 ммоль) 8-бромтеофиллина и 4 мл пиперидина кипятят 2 ч. Образовавшийся раствор упаривают. Остаток обрабатывают 3...5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0,2 г (98%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 296...297 °С (из водного этанола, разл.).

Образцы соединений, полученных по методу А и Б, имеют идентичные ИК спектры и не дают депрессии $T_{пл}$ их пробы смешения.

8-Морфолинотеофиллин (VIг; $C_{11}H_{15}N_5O_3$) получают аналогично соединению VIв. Выход по методу А — 20%, по методу Б — 67%. Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 320 °С (из водного этанола, разл.). Проба смешения образцов, полученных по методу А и Б, не дает депрессии $T_{пл}$.

1,3-Диметил-5-имино-6-гидроксиминоурацил (VIII; $C_8H_8N_4O_3$): Суспензию 0,4 г (2 ммоль) N-оксида III в 40 мл жидкого аммиака (или метиламина) перемешивают 1 ч при -70 °С. Реакционную смесь упаривают досуха. Остаток растворяют в 8 мл этанола и кипятят 2 ч. Упаривают раствор досуха. Остаток обрабатывают 5 мл хлороформа и отфильтровывают осадок. Выход 0,14 г (42%). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 246...248 °С (из ксилола).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гулевская А. В., Пожарский А. Ф., Шоршнев С. В., Желтушкина Е. А. // ХГС. — 1994. — № 9. — С. 1249.
2. Чернышев А. И., Шоршнев С. В., Якушкина Н. И., Есинов С. Е. // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 277.
3. Пожарский А. Ф., Гулевская А. В., Кузьменко В. В. // ХГС. — 1988. — № 12. — С. 1696.
4. Clark J., Merton M. S. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1974. — N 15. — P. 1818.
5. Gulevskaya A. V., Pozharskii A. F., Shorshnev S. V., Kuz'menko V. V. // Mendeleev Commun. — 1991. — N 2. — P. 46.
6. Азев Ю. А., Курковская А. Н., Мудрецова И. И. // ХПС. — 1987. — № 1. — С. 155.
7. Heinisch L., Ozegowski W., Mühlstadi M. // Chem. Ber. — 1964. — Bd 97. — S. 5.
8. Азев Ю. А., Верецагина Н. И., Постовский И. Я., Пидэмский Е. Л., Голенева А. Ф. // Хим.-фарм. журн. — 1981. — № 11. — С. 50.
9. Blankenhorn G., Pfeleiderer W. // Chem. Ber. — 1972. — Bd 105. — S 334.
10. Yoneda F., Higuchi M. // Chem. Prakt. Bull. — 1974. — Vol. 22. — P. 1658.
11. Cacace F., Masironi R. // Ann. Chim. (Rome), — 1957. — Vol. 47. — P. 362; С. А. — 1957. — Vol. 51. — 15531a.